

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 196 34 152 A 1

51 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
A 61 B 6/03  
A 61 B 5/14

21 Aktenzeichen: 196 34 152.3  
22 Anmeldetag: 23. 8. 96  
43 Offenlegungstag: 5. 3. 98

DE 196 34 152 A 1

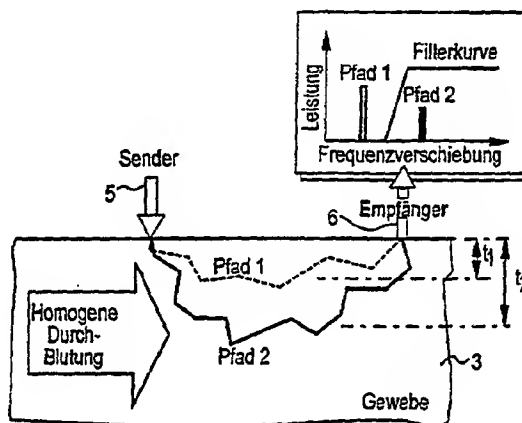
71 Anmelder:  
Siemens AG, 80333 München, DE

72 Erfinder:  
Sölkner, Gerald, Dr., 85521 Ottobrunn, DE; Mitic,  
Gerhard, Dr., 80807 München, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur Untersuchung eines biologischen Gewebes mit nichtionisierender Strahlung

57 Aufgrund der Vielfachstreuung der Photonen im Gewebe, liegt die mit lichttomographischen Verfahren erreichbare Ortsauflösung derzeit bei nur etwa 10-15 mm. Demgegenüber können die etablierten Verfahren der medizinischen Diagnostik noch bis zu 1 mm kleine Strukturen abbilden. Die Dopplerstreuung der Photonen in durchbluteten Bereichen des Gewebes hat eine Verbreiterung des Frequenzspektrums des detektierten gegenüber dem eingestrahlten Licht zur Folge, wobei das Ausmaß der Verbreiterung von der mittleren Anzahl der Dopplerstreuungsprozesse pro Photon und damit auch von der mittleren Eindringtiefe der Photonen abhängt. Eine Tiefendiskriminierung läßt sich also dadurch erreichen, daß man das Leistungsspektrum der detektierten Streustrahlung einer Hochpaßfilterung unterwirft. Zum Meßsignal tragen dann nur solche Photonen bei, deren Dopplerverschiebung oberhalb der Filterschwelle liegt bzw. deren mittlere Eindringtiefe größer ist als ein durch die Filterschwelle vorgegebener Mindestwert. Optische Tomographie, transkraniale Messung der Gehirnfunktion; Messung des Grades der Durchblutung in tieferen Gewebeschichten.



DE 196 34 152 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01.98 702 070/41

8/23

## 1. Einleitung

Die Diagnose des Mammakarzinoms stützt sich heute vorwiegend auf das bildgebende Verfahren der Röntgenmammographie. Teile der Öffentlichkeit und der Ärzteschaft stehen dieser Untersuchungsmethode allerdings zunehmend kritisch gegenüber, da man eine Schädigung des durchstrahlten Gewebes nicht mit Sicherheit ausschließen kann.

In der klinischen Erprobung befinden sich lichttomographische Verfahren, bei denen man das zu untersuchende Gewebe mit sichtbarem bzw. Infrarotlicht beleuchtet und die reflektierte oder transmittierte Strahlung nachweist. Da die gemessenen Intensitäten von den optischen Eigenschaften des jeweils durchstrahlten Volumens abhängen, hofft man, Gewebearten unterscheiden und physiologische bzw. pathologische Veränderungen im Gewebe feststellen und lokalisieren zu können. Mögliche Anwendungen der Lichttomographie reichen von der Detektion des Mammakarzinoms bis hin zur Registrierung der Oxygenierung des Gehirns und der Extremitäten. Aufgrund der Vielfachstreuung des Lichtes im Gewebe liegt die mit diesen Verfahren erreichbare Ortsauflösung in der Regel bei nur etwa 10–15 mm, während die etablierten Verfahren der medizinischen Diagnostik (Röntgen-Computer-Tomographie, Kernspinresonanz/NMR) noch bis zu 1 mm kleine Strukturen abbilden. Die Verbesserung der Ortsauflösung sowohl in lateraler Richtung als auch in der Tiefe ist daher vorrangiges Ziel der Forschung und Entwicklung [1].

## 2. Stand der Technik

Durch Analyse der in einem Speckle-Muster auftretenden Intensitätsfluktuationen kann man die Rotation und die Translationsgeschwindigkeit eines von einem Laserstrahl beleuchteten Körpers bestimmen. Seit einigen Jahren finden diese auf dem Speckle-Phänomen basierenden optischen Verfahren auch im Bereich der medizinischen Diagnostik Anwendung, um beispielsweise die mittlere Fließgeschwindigkeit des Blutes in oberflächennahen Schichten eines Gewebes in vivo zu messen [2], [3].

Die Fig. 1 zeigt die in einem Laser-Doppler-Meßgerät üblicherweise gewählte Anordnung der als Photonenquelle bzw. Strahlungsempfänger dienenden Lichtleiter 1/2 auf der Oberfläche des Gewebes 3 (Messung in Reflexion). Ihr Abstand  $d$  beträgt maximal etwa 2–5 mm, wobei der detektorseitige Lichtleiter 2 im stationären Fall (Einstrahlung von cw-Licht) nur solche Photonen erfaßt, deren Streuweg innerhalb des dunkel dargestellten Volumens 4 verläuft. Mit dem Abstand  $d$  der Lichtleiter 1/2 wächst die mittlere Breite  $w$  des für die Messung relevanten Volumens 4 stark an. Zudem dringen die Photonen tiefer in das Gewebe 3 ein, wobei sich die mittlere Eindringtiefe näherungsweise zu  $t = c \cdot |d|^{1/2}$  berechnet. Die Messung der Eigenschaften eines biologischen Gewebes in tieferliegenden Schichten (großes  $d$ ) geht daher immer mit einer schlechteren lateralen Ortsauflösung (größeres  $w$ ) einher.

Durch Anwendung einer Gating-Technik [4–6] läßt sich die laterale Ortsauflösung lichttomographisch r Verfahren verbessern. Hierbei bestrahlt man das Gewebe mit kurzen Lichtimpulsen und weist nur solch Pho-

tonen nach, welche den Detektor innerhalb eines die Photonenlaufzeit begrenzenden Zeitfensters von typischerweise 100–200 ps Breite erreichen. Als Folge der Laufzeitbegrenzung verringert sich die mittlere Breite  $w$  des zum Meßergebnis beitragenden Gewebevolumentens, so daß man auch kleinere Strukturen noch abbilden kann. Um auch tieferliegende Strukturen zu analysieren, wird der Abstand  $d$  zwischen Sende- und Empfangsfaser verkleinert und die Lage des Zeitfensters bezüglich des die kurzzeitige Bestrahlung auslösenden Triggersignals entsprechend angepaßt.

Das aus [7] bekannte Verfahren erlaubt die Lokalisierung eines in einem stark streuenden Medium eingebetteten, IR-Strahlung absorbierenden Objektes. Die Bestrahlung des zu untersuchenden Körpers erfolgt mit intensitätsmoduliertem Licht der Wellenlänge  $\lambda = 800$  nm, wobei die Modulationsfrequenz im Bereich von  $f = 10$ –300 MHz liegt. Gemessen wird die Ortsabhängigkeit der Phasenverschiebung zwischen dem eingekoppelten und dem ausgekoppelten optischen Signal. Sie ist ein direktes Maß für die mittlere Weglänge der Photonen im Gewebe und damit auch ein Maß für deren mittlere Eindringtiefe.

## 3. Gegenstand, Ziele und Vorteile der Erfindung

Die Erfindung hat ein Verfahren zur optischen Messung eines Merkmals (mittlere Fließgeschwindigkeit des Blutes, Grad der Durchblutung, Absorptionsvermögen usw.) eines biologischen Gewebes zum Gegenstand. Insbesondere bei der Untersuchung geschichtet aufgebauter Strukturen soll es das Verfahren ermöglichen, die aus dem interessierenden Tiefenbereich stammenden Photonen von den in höher- oder tieferliegenden Schichten gestreuten Photonen zu separieren. Ein Verfahren mit den in Patentanspruch 1 angegebenen Merkmalen besitzt diese Eigenschaften. Die abhängigen Ansprüche betreffen Ausgestaltungen und vorteilhafte Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Mit Hilfe des im folgenden beschriebenen Verfahrens, läßt sich beispielsweise der Grad der Durchblutung der äußeren Großhirnrinde optisch bestimmen, ohne den Schädelknochen öffnen zu müssen. Da im wesentlichen nur die in tieferliegenden Schichten des Schädels gestreuten Photonen bei der Auswertung berücksichtigt werden, wirkt sich der Blutfluß in der Kopfhaut nicht störend auf das Meßsignal aus.

## 4. Beschreibung eines Ausführungsbeispiels

Photonen, welche sich in einem lebenden und damit durchbluteten Gewebe ausbreiten, sind sowohl elastischen als auch unelastischen Streuprozessen unterworfen. Während eines als unelastisch bezeichneten Streuvorgangs tauscht das Photon Energie mit dem streuenden Objekt aus und ändert dadurch seine Wellenlänge bzw. Frequenz. Dieser als Dopplerstreuung des Lichtes bezeichnete Vorgang findet im wesentlichen nur in den durchbluteten Bereichen des Gewebes statt, wobei insbesondere die sich in den Gefäßen mit dem Blutstrom bewegendenden Erythrozyten als Streuzentren wirken. Unter der Annahme einer homogenen Durchblutung des Gewebes nimmt die mittlere Anzahl der Dopplerstreuungsprozesse pro Photon mit der mittleren Länge der von den Photonen im Gewebe zurückgelegten Wegstrecke und damit auch mit der mittleren Eindringtiefe  $t$  zu. In Fig. 2 sind die entsprechenden Verhältnisse für zwei von einem Sender 5 in das homogen durchblutete Gewebe 3

eingekoppelte und auf verschiedenen Pfaden zum Empfänger 6 gelangende Photon  $n$  schematisch dargestellt. Das auf dem längeren Pfad 2 laufende Photon dringt tiefer in das Gewebe 3 ein ( $t_2 > t_1$ ) und wird, erkennbar an den vielen Richtungswechseln, häufiger gestreut. Jeder Dopplerstreuprozess geht einher mit einer durch

$$v_D = (1/2\pi) \cdot (\vec{k}_f - \vec{k}_i) \cdot \vec{v}$$

gegebenen Frequenzänderung  $v_D$ , wobei  $\vec{v}$  den Geschwindigkeitsvektor des streuenden Teilchens,  $\vec{k}_f$  und  $\vec{k}_i$  die Wellenvektoren des einfallenden bzw. des gestreuten Photons bezeichnen. Die Dopplerstreuung der Photonen im Gewebe hat eine Verbreiterung des Frequenzspektrums des detektierten Streulichts gegenüber dem eingekoppelten Licht zur Folge, wobei das Ausmaß der Verbreiterung von der mittleren Anzahl der Dopplerstreuprozesse und damit auch von der mittleren Eindringtiefe der Photonen abhängt. Im Frequenz- oder Leistungsspektrum  $S(v)$  des nachgewiesenen Streulichts sind höhere Frequenzen demzufolge auf solche Photonen zurückzuführen, welche tiefer in das durchblutete Gewebe eingedrungen und den dort herrschenden Bedingungen (Fließgeschwindigkeit des Blutes, Dichte und Anzahl der roten Blutkörperchen usw.) ausgesetzt waren. Eine Tiefendiskriminierung läßt sich also dadurch erreichen, daß man das detektierte Frequenzspektrum  $S(v)$  einer Frequenzfilterung, insbesondere einer Hochpaßfilterung (s. den oberen Teil der Fig. 2) oder Tiefpaßfilterung unterwirft. Zum Meßsignal tragen dann nur solche Photonen bei, deren Dopplerverschiebung oberhalb bzw. unterhalb der Filterschwelle liegt, deren mittlere Eindringtiefe größer bzw. kleiner ist als ein durch die Filterschwelle vorgegebener Mindestwert. Eine Bandpaßfilterung des Leistungsspektrums  $S(v)$  gewährleistet, daß nur die in einem bestimmten Tiefenbereich des Gewebes dopplergestreuten Photonen ausgewertet werden.

Die Fig. 3 zeigt den schematischen Aufbau eines Laser-Doppler-Meßgeräts, das sich insbesondere zur Bestimmung des Grades der Durchblutung in tieferen Schichten eines biologischen Gewebes 3 eignet. Als Photonenquelle dient eine cw-Laserdiode 7 (Spectra Diode Labs., SDL 5421), deren Strahlung ( $\lambda = 820$  nm) man mit Hilfe einer Glasfaser 8 in das Gewebe 3 einkoppelt. Die Intensität der Primärstrahlung an der Geweboberfläche beträgt typischerweise etwa 120 mW. Eine Halterung 9 ermöglicht es, den Abstand  $d$  zwischen der quellenseitigen Glasfaser 8 und den beiden detektorseitigen Glasfasern 10/11 zwischen  $d = 5$  mm und  $d = 60$  mm zu variieren. Um sicherzustellen, daß die detektorseitigen Glasfasern 10/11 nur die aus einzelnen oder wenigen Kohärenzzonen (sogenannte Speckles) stammende Streustrahlung erfassen, ist der Durchmesser ihrer jeweiligen Endflächen mit  $2r \leq 10 - 20$   $\mu$ m vergleichsweise klein bemessen (der Durchmesser  $d_{\text{Speckle}} \propto \lambda/N.A.$  einer Kohärenzzone hängt von der Apertur  $N.A.$  des jeweiligen Detektors und der Wellenlänge  $\lambda$  ab; für  $\lambda = 0,82$   $\mu$ m und  $N.A. = 0,12 \rightarrow d_{\text{Speckle}} = 6,8$   $\mu$ m). An den gewebeseitigen Endflächen der Glasfasern 10/11 überlagert sich das durch den Dopplereffekt frequenzverschobene Streulicht mit dem nicht dopplergestreuten Licht kohärent (heterodyne Überlagerung). Zudem wird auch dopplergestreutes Licht mit dopplergestreutem Licht gemischt (kohärente homodyne Überlagerung), wobei die in beiden Fällen entstehende Schwe-

bung die dem Blutfluß näherungsweise proportionalen Dopplerfrequenzen enthält.

Aufgrund der optischen Dämpfung durch das zwischen dem Sender 8 und dem Empfänger liegende Gewebe sowie der angestrebten Auswertung einzelner bzw. weniger Speckles, sinkt die Intensität des an der Geweboberfläche austretenden und von den detektorseitigen Monomode Glasfasern 10/11 erfaßte Streulicht erheblich ab. So gelangen nur noch etwa  $10^5 - 10^6$  Photonen pro Sekunde zu den Detektoren 12/13, falls die Laserdiode 7 eine Leistung von 1 mW abgibt, die quellenseitige Glasfaser 8 demzufolge etwa  $10^{15}$  Photonen pro Sekunde in das Gewebe 3 einstrahlt. Dieser Wert liegt im Bereich der von Einzelphotonen-Detektoren noch zu verarbeitenden maximalen Zählraten, so daß der kohärente Empfang des Streulichts keine große Einschränkung hinsichtlich der Signalintensität und der Meßzeit darstellt. Als Photonendetektoren 12/13 finden insbesondere Photomultiplier und sogenannte "Avalanche"-Photodioden (EG&G, SPCM-AQ-131) Verwendung. Dem Detektor 12 (Avalanche-Photodiode) der ersten Auswerteelektronik ist hierbei ein digitaler Korrelator 14 (Brookhaven Instruments, BI 9000 AT) nachgeschaltet, welcher die zeitliche Photonen-Autokorrelationsfunktion  $\langle I(\tau) \cdot I(t+\tau) \rangle / \langle I \rangle^2$  bestimmt. Ein Rechner 15 wandelt die zeitliche Autokorrelationsfunktion durch eine Fourier-Transformation in das gesuchte Dopplerfrequenz-Leistungsspektrum (Powerspectrum)  $S(v)$  um und unterwirft dieses der oben beschriebenen Hochpaßfilterung. In der zweiten Auswerteelektronik erzeugt ein mit dem Ausgangssignal des Detektors 13 (Avalanche-Photodiode) beaufschlagter Spektrumsanalysator 16 (Hewlett Packard, HP 35665 A) das Dopplerfrequenz-Leistungsspektrum  $S(v)$ , wobei die Hochpaßfilterung wieder mit Hilfe des Rechners 15 durchgeführt wird.

Um aus dem gemessenen und hochpaßgefilterten Leistungsspektrum  $S(v)$  ein Maß für den Blutfluß bzw. die mittlere Fließgeschwindigkeit des Blutes in der durch die Grenzfrequenz der Dopplerverschiebung definierten Tiefe abzuleiten, kann man insbesondere das durch

$$R := \text{konst.} \int v \cdot S(v) dv$$

gegebene erste Moment  $R$  des Leistungsspektrums  $S(v)$  berechnen [8]. Die Größe  $R$  ist dem Blutfluß, d. h. dem Produkt der Konzentration der roten Blutkörperchen und deren mittlerer Geschwindigkeit, das gewichtete Moment  $R_s$

$$R_s = R \cdot \left[ \int S(v) dv \right]^{-1}$$

des Leistungsspektrums der mittleren Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen näherungsweise proportional.

Ergebnisse einer Monte-Carlo-Simulation bestätigen die Annahme, wonach die durch Dopplerstreuung hervorgerufene Frequenzverschiebung des gestreuten gegenüber dem eingestrahnten Licht von der mittleren Eindringtiefe der Photonen in einem homogen durchbluteten Gewebe abhängt. Fig. 4 zeigt die Ergebnisse der Simulationsrechnung. Dargestellt ist jeweils die mittlere Eindringtiefe  $t$  der Photonen in Abhängigkeit von der detektierten Dopplerfrequenz für zwei zu  $d = 5$  mm und  $d = 10$  mm vorgegebenen Glasfaserabstände. Bei höheren Frequenzverschiebungen sind die Kurven aufgrund der nur kleinen Anzahl ( $10^6$ ) simulierten Photonen stark verrauscht (im Experiment bestrahlt man das Gewebe 3 mit etwa  $10^{16}$  Photonen/Sekunde).

Unterhalb von etwa 10 kHz nimmt die mittlere Eindringtiefe  $t$  annähernd linear mit der Dopplerverschiebung zu. Weiterhin fällt auf, daß die elastisch gestreuten Photonen ( $v = 0$ ) bei einer Vergrößerung des Photonenabstandes von  $d = 5$  mm auf  $d = 10$  mm deutlich tiefer in das Gewebe eindringen. Zudem wächst die mittlere Eindringtiefe bei größerem Abstand  $d$  langsamer mit der Dopplerfrequenz an.

#### 5. Ausgestaltungen und Weiterbildungen des Verfahrens

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich auch differentielle Absorptionsmessungen durchführen, um beispielsweise das Blutvolumen oder den lokalen Oxygenierungsgrad des Blutes zu bestimmen. Hierbei beleuchtet man das Gewebe mit mindestens zwei Strahlungsquellen, deren Wellenlängen auf das Absorptionsmaxima des Oxyhämoglobins bzw. des Deoxyhämoglobins abgestimmt sind. Jeder der Streulichtanteile wird dann wieder dem oben beschriebenen Auswerteprozeß unterworfen.

Wird das Gewebe mit intensitätsmoduliertem Licht bestrahlt, beobachtet man auch im Leistungsspektrum des detektierten Streulichtes eine die Modulationsfrequenz (typischerweise 70–200 MHz) aufweisende Komponente (s. den oberen Teil der Fig. 5). Die Dopplerverschiebungen treten als Seitenbänder um den Signalanteil bei der Modulationsfrequenz auf und können durch Überlagerungsempfang bestimmt und ausgewertet werden.

#### 6. Literatur

- [1] Diagnostic Imaging; Jan. 1994, S. 69–76
- [2] Optics Letters; 10(1985), S. 104–106
- [3] Phys. Rehab. Kur Med; 4(1994), S. 105–109
- [4] Applied Optics; 30(1991), S. 788–794
- [5] Applied Optics; 32(1993), S. 574–579
- [6] Laser u. Optoelektronik; 27(1995), S. 43–47
- [7] Psychophysiology; 31(1994), S. 211–215
- [8] Applied Optics; 20(1981), S. 2097–2107.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Untersuchung eines biologischen Gewebes mit nichtionisierender Strahlung durch Ausführen der folgenden Schritte:

- a) Bestrahlen eines ersten Bereiches der Gewebeoberfläche oder der Oberfläche eines das Gewebe enthaltenden Körpers mit nichtionisierender, kohärenter elektromagnetischer Strahlung;
- b) Nachweis der von einem zweiten Bereich der Gewebeoberfläche oder der Oberfläche des Körpers emittierten Streustrahlung und
- c) Bestimmung des Leistungsspektrums der Streustrahlung, dadurch gekennzeichnet,
- d) daß nur solche Intensitätswerte  $S(v)$  des Leistungsspektrums bei der Bestimmung eines Merkmals des Gewebes berücksichtigt werden, deren zugeordnete Frequenz  $v$  höher oder niedriger ist als eine vorgegebene Grenzfrequenz  $v_f$ , wobei die Grenzfrequenz  $v_f$  als Maß für die mittlere Eindringtiefe der Photonen dient.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekenn-

zeichnet, daß die durch den Dopplereffekt hervorgerufene Verschiebung der Frequenz der das Gewebe beleuchtenden Strahlung gemessen wird und daß das Doppler-Leistungsspektrum ermittelt und einer Hochpaß-, Tiefpaß- oder Bandpaßfilterung unterworfen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewebe mit monochromatischer Strahlung der Wellenlänge  $500 \text{ nm} \leq \lambda \leq 1100 \text{ nm}$  durchstrahlt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Streustrahlung mittels eines ersten Lichtleiters (10, 11) erfaßt und einem Photonendetektor (12, 13) zugeführt wird, wobei die wirksame Querschnittsfläche des Lichtleiters (10, 11) annähernd der Größe einer Kohärenzzone der aus der Oberfläche des Gewebes (3) oder des Körpers austretenden Streustrahlung entspricht.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Eindringtiefe der elektromagnetischen Strahlung durch eine Änderung des Abstandes ( $d$ ) zwischen dem ersten und dem zweiten Bereich variiert wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Moment des Leistungsspektrums berechnet und als Maß für den Grad der Durchblutung des Gewebes herangezogen wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewebe (3) mit elektromagnetischer Strahlung unterschiedlicher Wellenlänge beleuchtet wird und daß für jede der resultierenden Streustrahlungen die Verfahrensschritte b)–d) ausgeführt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Intensität der kohärenten elektromagnetischen Strahlung moduliert wird.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

FIG 1

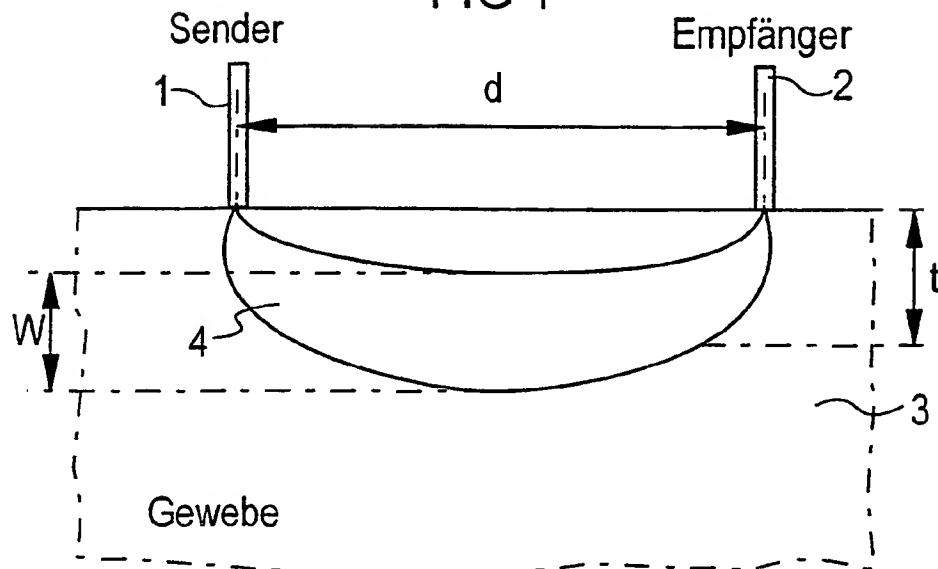
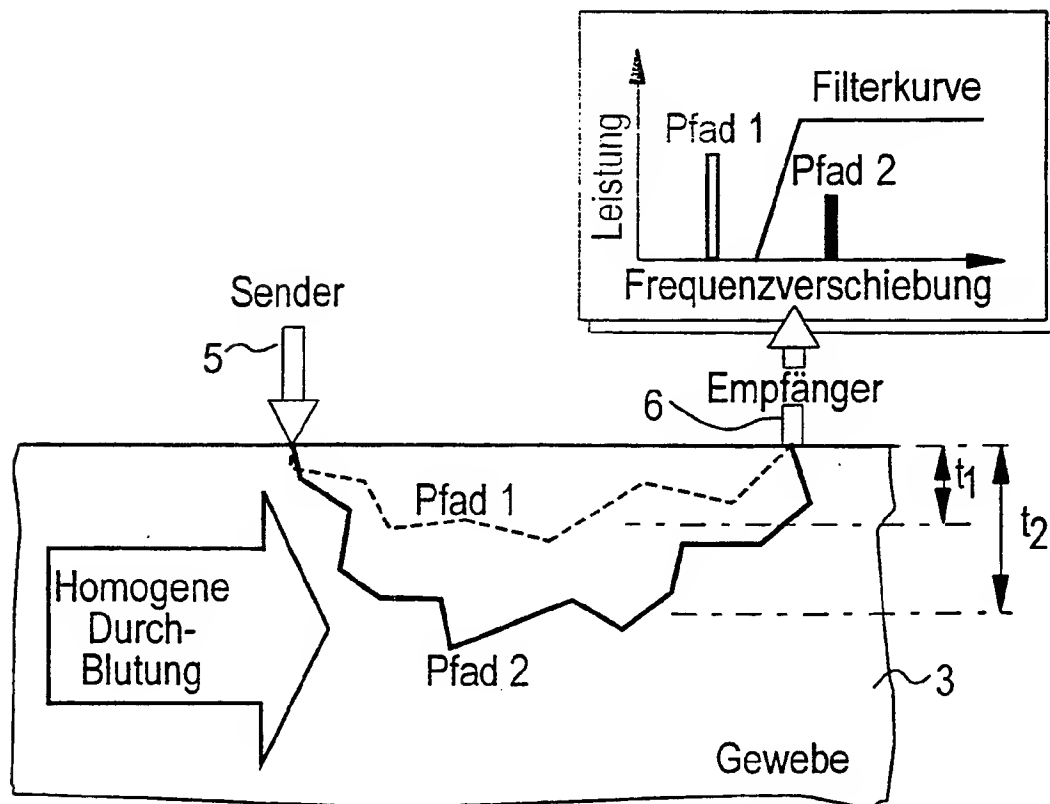
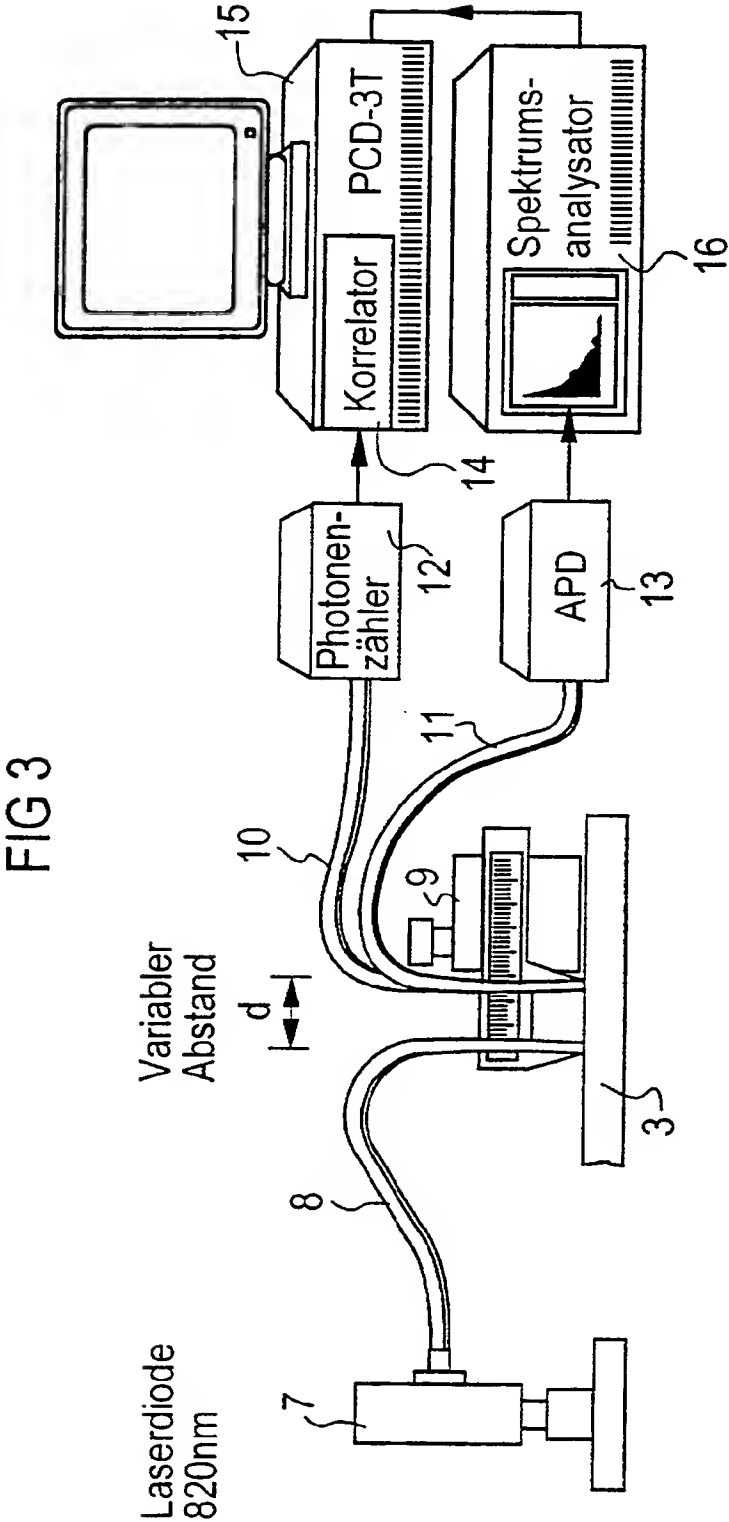


FIG 2





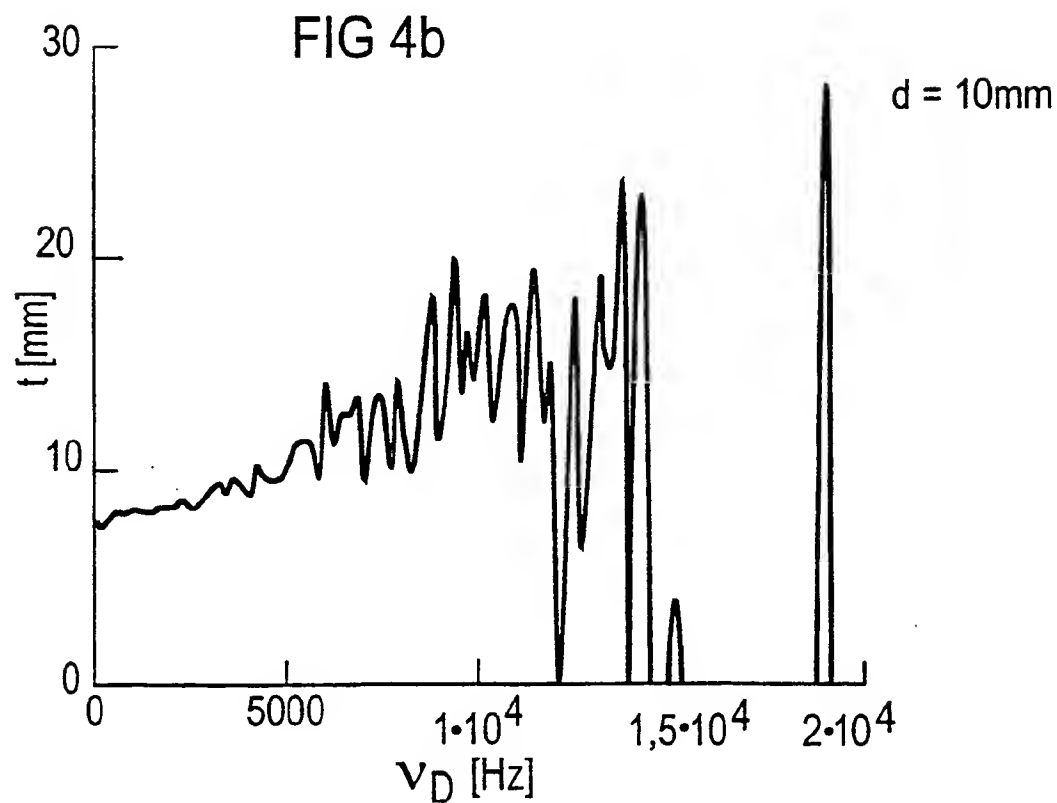
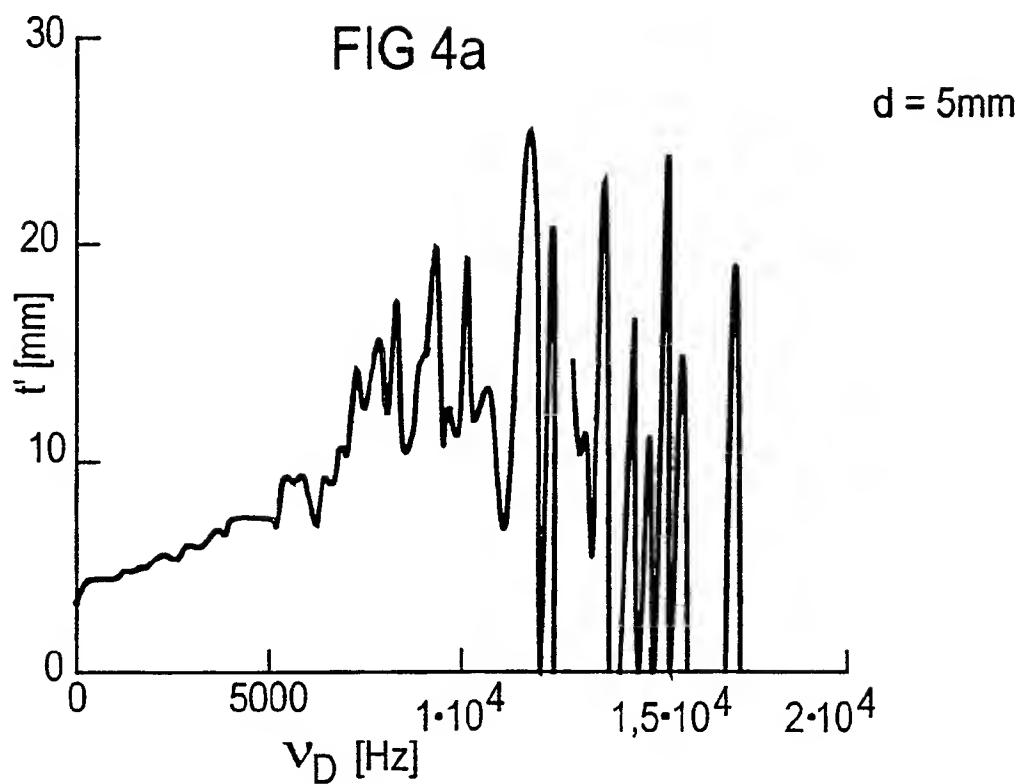


FIG 5

